FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

n° 82

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

ADDOU Rachid

Né le 1er Janvier 1934 à Tlemcen

Présentée et soutenue publiquement le : 1963

LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES PORTANT SUR LES CHROMOSOMES SEXUELS

Président : Mr. LAMY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963 n°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

ADDOU Rachid

Né le 1er Janvier 1934 à Tlemcen

Présentée et soutenue publiquement le :

LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES PORTANT SUR LES CHROMOSOMES SEXUELS

Président : Mr. LAMY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Builiard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Laribolsière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions emises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

A ma Mère

Qu'ils trouvent ici la récompense des efforts et des peines de toute leur vie.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549214_0037

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur LAMY

Professeur de Génétique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
En hommage respectueux.

Les anomalies numériques par excès ou par défaut des chromosomes sexuels X et Y s'expliquent théoriquement par une non disjonction chromosomique lors de la méiose chez l'un des parents.

Ces aberrations chromosomiques sont responsables d'anomalies du caryotype.

On leur a récemment rapporté différents syndromes congénitaux, chez l'homme.

- Dans un premier chapitre nous rappellerons les données de la différenciation sexuelle normale et plus particulièrement la différenciation sexuelle chromosomique.

- Nous étudierons dans une deuxième partie les anomalies du caryotype.

Après avoir envisagé leur mécanisme théorique, nous exposerons les syndromes cliniques qu'elles réalisent.

Ce sont :

- le syndrome de KLINE-FELTER,
- le syndrome de TURNER,
- les super femelles.

Nous citerons en dernier lieu d'autres formes très rares réalisées par les anomalies du caryotype.

Pour chacun de ces syndromes nous donnerons les signes cliniques, biologiques et histologiques. Nous en préciserons les éléments du diagnostic différentiel, et spécialement avec d'autres syndromes acquis.

Enfin si elles existent, les méthodes thérapeutiques seront brièvement étudiées.

LA DIFFERENCIATION SEXUELLE NORMALE

On reconnaît à la différenciation sexuelle chez l'homme quatre étapes :

- différenciation chromosomique,
- différenciation gonadique,
- différenciation gonophorique,
- différenciation somatique.

Ces quatre étapes sont étroitement liées les unes aux autres. Nous les envisagerons successivement.

A - LA DIFFERENCIATION CHROMOSOMIQUE

C'est véritablement le phénomène fondamental de la différenciation sexuelle. Dans toutes les espèces, le nombre d'individus mâles et le nombre d'individus femelles est à peu près identique. Le rapport de chacune de ces deux catégories est égal à un.

La constance remarquable de ce rapport est due au dimorphisme sexuel chromosomique.

Il existe chez l'homme 46 chromosomes.

- 44 sont dits autosomes,

- 2 sont dits gonosomes ou hétérochromes. Ces deux chromosomes portent en eux les éléments déterminant la différence sexuelle.

Il existe à ce point de vue deux types de différenciation sexuelle suivant la distribution des hétérochromes dans les gamètes mâles ou femelles.

Les hétérochromosomes sont le chromosome X et le chromosome Y. Chaque individu est porteur de 2 gonosomes. Ils peuvent être semblables, le sujet est alors dit homogamétique. Ils peuvent être dissemblables, le sujet est alors hétérogamétique.

Dans les différentes espèces, les deux types de différenciation sexuelle chromosomique sont :

- le type Drosophile : mouche où les hétérochromosomes femelles sont semblables X-X donc homogamétiques, et où les hétérochromosomes mâles sont dissemblables X-Y donc hétérogamétiques,
- le type Abraxas : papillon où c'est la distribution inverse qui se produit,
- les sujets femelles sont hétérogamétiques X-Y,
- les sujets mâles sont homogamétiques X-X.

Cette distribution n'est pas observée chez l'homme. Les reptiles et les oiseaux seuls sont du type Abraxas.

- Chez l'homme la différenciation sexuelle chromosomique est du type Drosophile :

  - Femelle X-X
  - Mâle X-Y

Cette distribution est celle que l'on rencontre pour ainsi dire constamment.

Dans quelques cas il se produit une anomalie dans la distribution chromosomique.

Actuellement on sait pratiquer chez l'homme la recherche du sexe chromosomique.

Cette recherche peut être directe ou indirecte.

- Indirectement on met en évidence la chromatine sexuelle, découverte en 1953 par MOORE, GRAHAM et BARR.

On prélève des cellules par frottis jugal ou par une biopsie cutanée. Les coupes sont colorées par l'orcéine-acétique.

L'examen microscopique cherche à mettre en évidence le pourcentage de cellules comportant un corpuscule chromatinien métachromatique contre la surface interne de la membrane nucléaire.

Lorsqu'il s'agit d'un tissu de sexe chromatinien féminin 20 à 30°/₀ des cellules comportent un corpuscule métachromatique.

Si au contraire le tissu est de sexe chromatinien masculin seules 2 à 3°/₀ des cellules sont trouvées porteuses d'un corpuscule chromatinien.

La nature exacte de ces corpuscules est encore mal connue. On pense que leur présence est liée à l'existence de 2 ou 3 chromosomes X.

La méthode directe de mise en évidence de l'appareil chromosomique humain est obtenue par la culture de cellules ou de tissus.

Deux techniques sont utilisées :

- Soit la technique de TURPIN-LEJEUNE et GAUTIER, utilisant la culture de fibroblastes après prélèvement du fascia lata.
- Soit par des techniques utilisant les cultures de leucocytes ou des prélèvements de leucocytes fixés en métaphase par la colchicine.

Par l'une ou l'autre de ces méthodes, on parvient à différencier les chromosomes X et Y.

Le chromosome X a une taille moyenne. Il mesure 5,8°/₀ du génome. Il est haploïde neutre. Il possède un centromère médian.

Le gonosome Y est plus petit ne mesurant que 1,2°/₀ du génome. Son centromère est quasi-terminal.

Les nombreux travaux portant sur les caryotypes ont confirmé ou précisé l'origine chromosomique d'un certain nombre d'anomalies de la différenciation sexuelle dont l'enquête statistique avait affirmé la nature génétique. On a de plus, pu rattacher aux anomalies de la différenciation sexuelle un certain nombre d'états pathologiques qui, apparemment, ne semblaient pas en faire partie.

L'étude des hétérochromosomes n'est pas encore terminée. Des imprécisions demeurent. En outre, les chromosomes sexuels ne sont pas tout en matière de différenciation sexuelle.

Le fait marquant et fondamental est la bipotentialité fondamentale du patrimoine héréditaire. La différence entre les deux sexes est avant tout d'ordre quantitatif. Tout individu est porteur des gènes nécessaires pour orienter la différenciation sexuelle soit dans le sens mâle, soit dans le sens femelle. Les tendances diverses influent sur cette orientation réalisant l'un ou l'autre type grâce à une prévalence assurée par la balance entre chromosomes sexuels et chromosomes banaux.

Les autosomes renferment certainement des facteurs de sexualité mâle ou femelle, mais ce sont les hétérochromes qui normalement assurent la digamétie au moment de la ségrégation mérotique en surclassant les autosomes.

Des exemples retrouvés chez les batraciens ou les poissons sont intéressants à citer.

C'est ainsi que chez certains de ces animaux existent des inversions spontanées ou expérimentales des sexes traduisant une labilité du sexe dans certaines races dites indifférenciées avec faux mâles et fausses femelles.

Chez un poisson, le labistes réticulatus, le mâle est hétérogamétique et possède sur la nageoire dorsale une tache liée au chromosome Y.

La femelle n'a pas de tache noire puisqu'elle ne possède pas le chromosome Y.

Dans certaines races mal différenciées de ces poissons WINGE a montré en 1934 que la femelle a une certaine tendance spontanée à la masculinisation. Croisée avec un mâle de même race elle donne :

- soit une descendance sexuelle normale,
- soit des sujets entièrement femelles, mais sans tache noire, ce qui veut dire qu'ils sont génétiquement femelles (X-X).

WITCHI a montré que chez certains batraciens, l'élévation de température des oeufs augmente considérablement le nombre des mâles dans la descendance ; ce sont de faux mâles génétiquement femelles.

Selon WITCHI le sexe héréditaire ne résulte ni de la présence, ni de l'absence d'un gène, ni de la simple prédominance d'un gène sur l'autre, mais d'un bilan quantitatif entre la somme de facteurs mâles et femelles.

Au total, si la réalité de la différenciation sexuelle chromosomique n'est pas discutable, elle ne fait pas pour autant disparaître un fond de bivalence sexuelle fondamentale.

B - LA DIFFERENCIATION SEXUELLE GONADIQUE

Très tôt dans l'embryon apparaissent les progonocytes qui migrent et se fixent au devant du méso-néphros, dans l'épithélium coelomique. A cet endroit précis se développe la crête génitale qui a deux couches :

- l'une médullaire,
- l'autre corticale.

Pour certains, la différenciation sexuelle gonadique ne serait qu'une manifestation organique et fonctionnelle de la différenciation sexuelle génétique (V. DANTCHAKOF). Ce sont les progonocytes qui induisent la formation de gonades mâles ou femelles.

Pour d'autres la différenciation des gonocytes en éléments germinaux mâles ou femelles est indépendante de leur propre constitution génétique. Elle est induite par l'une ou l'autre couche de la crête génitale.

Si les progonocytes sont dans la médullaire ils évoluent dans le sens mâle, s'ils sont dans la corticale ils évoluent dans le sens femelle.

C'est donc la progonade qui induit le sexe des gonocytes et en fin d'évolution le sexe de l'individu.

Cette induction se ferait sous l'effet de substances secrétées par l'une ou l'autre couche :

- la médullaire,
- la cortécine.

Ces 2 substances agiraient par diffusion et ne sont pas des hormones véritables (WITCHI).

Quel que soit le processus évolutif des gonades, elles conserveront de leur bipotentialité primitive des résidus, des séquelles.

C - LE TROISIEME STADE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE EST L'INDIVIDUALISATION DES GONOPHORES ET DU SINUS URO-GENITAL.

Ces notions sont moins en rapport avec les problèmes posés par les aberrations chromosomiques portant sur les gonosomes.

Sachons simplement que c'est le sexe de la gonade qui déterminera l'orientation des gonophores dans le sens mâle ou femelle.

La gonade une fois constituée, ses secrétions induisent le développement sexuel ultérieur des voies génitales selon une loi fondamentale :

- le gonophore du sexe homogamétique poursuit son développement de lui-même si rien ne vient le contrarier,
- au contraire celui du sexe hétérogamétique dépendra de la secrétion normale de la gonade masculine.

Ainsi dans l'espèce humaine, le sexe de base est le sexe femelle.

La gonade mâle hétérogamétique interviendrait quand elle existe :

- d'une part en inhibant les caractères femelles de base grâce à une hormone appelée pouvoir anti-mullérien,

- d'autre part en induisant les nouveaux caractères mâles grâce à la testostérone douée de pouvoir virilisant.

oOo

Telles sont les données de base de la différenciation sexuelle normale.

Le stade qui nous intéresse dans cette étude est principalement la différenciation chromosomique.

On voit qu'elle est intimement liée aux stades ultérieurs de la différenciation sexuelle sans pour autant être l'élément absolument déterminant du sexe définitif. De nombreux autres facteurs influent sur la détermination définitive mâle ou femelle de l'individu.

oOo

MECANISME THEORIQUE

DE LA SURVENUE DES ANOMALIES DU CARYOTYPE

Les anomalies du caryotype s'expliquent par la non disjonction chromosomique lors de la méiose chez l'un des parents.

Comment s'effectue la disjonction normale.

Femelle		Mâle	
44 A + XX		44 A + XY	
22 A + X	22 A + X	22 A + Y	22 A + X

En cas de disjonction anormale que se passe-t-il ?

Chez la femelle on obtient les 2 gamètes anormaux suivants :

22 A

44 A + XX

22 A + XX

Chez le mâle on obtient les 2 gamètes anormaux suivants :

22 A

44 A + XY

22 A + XY

Au total 3 types de gamètes anormaux :

22 A

22 A + XX

22 A + XY

peuvent être théoriquement unis à un gamète normal mâle ou femelle.

Ainsi on obtient des individus dont le génotype est anormal. Cette anomalie se traduit par la survenue de syndromes particuliers.

Deux tableaux récapitulatifs mettent en évidence les éventualités de l'union d'un gamète anormal à un gamète normal.

oOo

UNION D'UN GAMETE NORMAL

(22 A + X)

A UN GAMETE ANORMAL

(22 A + X) + (22 A) = 44 A + X

type haploïde à 45 chromosomes

Syndrome de Turner.

oOo

(22 A + X) + (22 A + XX) = 44 A + XXX

Triplo X "Super Femal"

oOo

(22 A + X) + (22 A + XY) = 44 A + XXY

Type à 47 chromosomes.

Syndrome de Klinefelter.

oOo

UNION D'UN GAMETE NORMAL

(22 A + Y)

A UN GAMETE ANORMAL

(22 A + Y) + (22 A) = 44 A + Y

Type inconnu.

oOo

(22 A + Y) + (22 A + XX) = 44 A + XXY

Type à 47 chromosomes.

Syndrome de Klinefelter.

oOo

(22 A + Y) + (22 A + XY) = 44 A + XYY

Type inconnu.

En définitive, théoriquement on individualise trois génotypes résultant d'une aneuploïdie :

- le syndrome de KLINEFELTER,
- le syndrome de TURNER,
- le syndrome dit "Super-femal".

Nous allons étudier maintenant leur symptomatologie.

oOo

LE SYNDROME DE KLINEFELTER

A - PATHOGENIE

On admet généralement son origine génétique, étant donné l'existence de cas familiaux, de l'association possible de ce syndrome à d'autres malformations congénitales.

Certains pensent que le syndrome de KLINEFELTER pourrait résulter d'une agression de la gonade embryonnaire. Cette hypothèse est déduite des théories de WITCHI selon laquelle la différenciation des gonocytes est induite par l'une ou l'autre couche (médullaire ou corticale) de la crête génitale, sans qu'intervienne la constitution génétique.

On peut envisager que pendant la vie intra-utérine une souffrance foetale peut très bien endommager l'une ou l'autre couche de la crête génitale.

Or la médullaire est moins fragile que la corticale. C'est donc la corticale qui sera détruite en premier. Les progonocytes restant dans la médullaire évolueront dans le sens mâle. Ainsi apparaît un testicule. Cette hypothèse ne tient donc pas compte du sexe génétique.

Mais alors la discussion se poursuit car pour certains la maladie de KLINEFELTER ne peut survenir que lorsque le sexe chromatinien est femelle, pour d'autres au contraire la maladie de KLINEFELTER peut s'observer dans les 2 sexes. Cette deuxième conception est dite dualiste. La première est dite uniciste.

La théorie dualiste s'énonce de la manière suivante. Après agression foetale de la crête génitale, il y a eu destruction de la corticale et aussi altération de la médullaire, si bien que le testicule formé est anormal. Quel que soit le sexe génétique cette altération peut se produire. En fait, une donnée importante va à l'encontre de cette théorie : 9 sur 10 des sujets Klinefelteriens sont trouvés du sexe chromatinien féminin.

La théorie uniciste semble peu conforme à la réalité.

L'agression de la crête génitale détruit la corticale. Seule la médullaire se développe. Et l'on considère que si le sujet est génétiquement femelle le développement de la gonade se fera bien dans le sens testiculaire. Mais ce testicule sera anormal réalisant un syndrome de KLINEFELTER. Si le sujet est génétiquement mâle, la crête génitale se développera en donnant un testicule atrophique.

Au total, le syndrome de KLINEFELTER exprime de façon spécifique le développement testiculaire d'une gonade génétiquement femelle (G. DREYFUS).

B - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE DU SYNDROME DE KLINEFELTER.

Ce syndrome est une forme particulière d'hypogonadisme masculin.

1 - Les signes cliniques sont les suivants :

a - Atrophie testiculaire

Les testicules sont petits et durs.
La verge et la prostate sont normales.

b - La constitution physique est subnormale. On note une macrosklélie, la musculature est peu développée.

- la voix est souvent grêle,
- la pilosité est insuffisante,

- au niveau du visage la barbe et la moustache sont rares,
- la pilosité pubienne peut revêtir le type féminin.

c - Il existe une gynécomastie plus ou moins importante, de grande valeur lorsqu'elle apparaît à la puberté.

2 - Les signes biologiques

Vont permettre de confirmer le diagnostic.

a - Le taux des 17 céto-stéroïdes urinaire est normal.

b - Par contre il existe dans les urines une hypergonadotrophinurie importante. Le taux normal de F - S - H est de 10 à 20 unités chez un individu pubère. Chez le sujet Klinefeltérien il augmente peu à peu à 50 ou 100 unités.

c - L'examen du liquide séminal objective l'azoospermie.

d - Enfin et surtout le sexe chromatinien est trouvé féminin.

3 - Les signes histologiques

On pourra les étudier en pratiquant une biopsie testiculaire qui permet de vérifier :

- la hyalinisation de la tunica propria,
- l'épaississement de la basale,
- la constitution d'une scléro-hyalinose qui étouffe les tubes,
- les cellules de SERTOLI sont altérées,
- l'épithélium germinatif fait défaut. La spermatogénèse est bloquée au stade de spermatocyte. Si l'on observe des spermatozoïdes ils sont rares.

Ainsi le syndrome de KLINEFELTER est une anomalie génétique. La formule chromosomique est neuf fois sur 10 retrouvée anormale. Le génotype est de 47 chromosomes comprenant 44 autosomes et 3 gonosomes (XXY). On a, pour cette raison, donné à cette affection le nom de : "Orchidodystrophie trigonosomique".

La relative féminisation des sujets serait due à la présence des 2 gonosomes XX.

Le défaut de masculinisation gonadique, malgré la présence du chromosome Y, serait dû au renversement de la balance génique en faveur des facteurs gonosomiques féminins.

Ce syndrome est donc une confirmation de la notion concernant l'aspect quantitatif de la différenciation sexuelle chromosomique.

Une fois sur dix le syndrome de KLINEFELTER échappe à cette règle : le caryotype est masculin. On ne peut alors déceler les causes de la dystrophie gonadique. Peut-être peut-on alors l'expliquer par une lésion intra-utérine de la crête génitale.

Nous rapportons une observation empruntée à la littérature et colligée par LELONG M. et PETIT P.

oOo

SYNDROME DE KLINEFELTER

Observation rapportée par LELONG M., PETIT P., ANLORBE P., SEBAOUN-ZUCMAN M., CENDRON J., BORNICHE P., et SCHOLLER R.

(Annales de Pédiatrie 24 déc. 1959, N° 106).

oOo

Cav... Daniel âgé de 10 ans 1/2 se présente comme un ambigu sexuel à type d'hypospadias vulviforme : bourrelets génitaux bursiformes dans lesquels on perçoit les testicules, mais ce "scrotum" est bifide, les bourses limitant une fente vestibulaire où s'ouvre le méat urinaire. La verge est petite, désenfouie du pubis au cours de l'intervention antérieure. Il existe un prépuce masculin avec un seul frein.

Le sexe chromatinien est féminin.

L'urétrographie n'injecte aucun dérivé mullérien.

Les dosages biologiques sont normaux pour un enfant pré-pubère. L'intervention confirme l'absence de vagin, utérus ou trompes et permet d'explorer les gonades qui sont bien des testicules avec épididyme et déférent.

L'examen histologique des biopsies des deux gonades montre la structure d'un testicule normal d'enfant pré-pubaire.

LE SYNDROME DE TURNER

A - EN 1938 TURNER A DECRIT UN SYNDROME CARACTERISE

1 - Sur le plan clinique par

Une aménorrhée primaire chez des filles dont la taille était réduite.

Cette aménorrhée est associée à des malformations congénitales diverses (cou palmé, cubitus valgus).

2 - Sur le plan anatomo-pathologique

Il n'y a pas d'ovaire, bien que le système mullérien existe à l'état prépubéral.

3 - Sur le plan biologique

Par une augmentation du taux des F.S.H.

B - LES DESCRIPTIONS ULTERIEURES

Ont précisé cette symptomatologie et de plus elles ont mis en évidence des formes atypiques.

1 - Les faits cliniques précisés ont été

- la taille,

- les malformations congénitales,
- le syndrome biologique.

a - La taille

Le poids est petit dès la naissance.

Le retard de la croissance se manifeste dès 5 à 6 ans.

La taille moyenne de 1,40 m. est atteinte à 16 ans, mais ne s'accroît plus, bien que les cartilages de conjugaison se soudent à un âge presque normal.

b - Les malformations congénitales

Outre le cou palmé et le cubitus valgus on a noté aussi :

- des malformations organiques des reins ou de l'aorte,
- du daltonisme,
- des noevi pigmentaires disséminés,
- des anomalies digitales diverses.

c - Le syndrome biologique

- Le taux des F.S.H. est élevé atteignant 40 à 100 unités.
- Le frottis vaginal a le type de carence hormonale globale.
- Les 17 céto-stéroïdes urinaires sont normaux.
- La fonction thyroïde est normale.

2 - Un certain nombre de formes atypiques ont été signalées

- Formes dans lesquelles la taille est subnormale.
- Formes avec virilisme.

Dans ces cas l'agénésie ovarienne porterait sur la corticale, la persistance de la médullaire et des cellules du hile expliquant la virilisation relative.

- Formes avec hémorragie menstruelle impliquant un certain degré de folliculogénèse.

- Formes avec présence d'ovaires. Il s'agirait d'ovaires non fonctionnels d'après KLOTZ.

Toutes ces formes ont été, en fait rattachées au syndrome de TURNER seulement après la découverte des anomalies chromatiniennes ou chromosomiques qui le caractérisent.

Tout récemment LAUNAY et BACH Ch., JOLLY G., Mme LACROIS A. et THIRIEZ H. rapportent à la Société de Pédiatrie du 19 Juin 1962 l'observation d'un syndrome de TURNER chez un enfant de six jours.

Chez ce nouveau-né présentant un oedème des pieds et des mains, un cou court et une implantation basse des cheveux, le diagnostic a pu être porté grâce à la détermination du sexe chromatinien. Le diagnostic a peu après été confirmé par l'étude du caryotype.

Le sexe chromatinien du syndrome de TURNER est du type masculin. On note une absence de la chromatine de BARR.

D'autre part le caryotype correspond à une haploïdie à 45 chromosomes 44 A + X.

Mais il faut remarquer qu'il y a des caryotypes à 45 chromosomes qui ne s'accompagnent d'aucune anomalie clinique.

On a même rapporté (BLAIZE - TURPIN) deux observations où à côté d'un utérus rudimentaire existait une gonade qui était histologiquement un testicule.

De ces faits on peut conclure ceci avec VALENSI J.G.

a - L'absence de deux gonosomes XX n'empêche pas l'évolution normale des caractères féminins primaires pré-pubéraux. Ceci confirme que ces caractères évoluent indépendamment de toute sécrétion gonadique.

b - Même en l'absence de XX il peut s'ébaucher une gonade féminine fonctionnelle comme le prouve l'existence de formes avec hémorragies utérines. Ceci confirme l'hypothèse de WITCHI sur la prédominance du rôle de la progonade dans la différenciation sexuelle normale : des progonocytes 44 A + X inclus anormalement dans la zone corticale de la crête génitale à potentialité femelle n'ont pas empêché l'évolution d'une gonade féminine.

Il s'agit là de faits très rares. Mais comme dans le syndrome de TURNER il n'y a pas de gonades, on peut plutôt penser que les progonocytes

n'étant pas féminins, la corticale n'a pu se développer comme gonade féminine.

c - L'absence du gonosome Y qui, habituellement, explique la féminisation de ces sujets n'a pourtant pas empêché dans des cas exceptionnels, le développement du testicule.

Ce point vient confirmer la thèse de WITCHI concernant le rôle quantitatif de la balance génique, ces individus ayant sans doute trouvé dans leurs autosomes des éléments de masculinisation de leur gonade.

Pour illustrer cette étude théorique du syndrome de TURNER nous rapportons une Observation empruntée à l'iconographie de LELONG M. et PETIT P.

SYNDROME DE TURNER

Observation rapportée par LELONG M., PETIT P., CANLORBE P., SEBAOUN-ZUCMAN M., CENDRON J., BORNICHE P., et SCHOLLER R.

(Annales de Pédiatrie 24 déc. 1959, N° 106).

Observation typique confirmée par le sexe chromatinien masculin et l'agénésie gonadique constatée à l'intervention exploratrice.

L'enfant est vue pour la première fois dans le Service à l'âge de 2 mois, elle présente alors un syndrome oedémateux des extrémités des membres du type BONNEVIE-ULRICH et un pterygium coli évident. L'oedème a complètement disparu vers 6 mois. Sa croissance est régulière, mais lente, et à 6 ans son retard statural est de - 15°/$_0$.

Le pterygium coli avec implantation basse des cheveux, le thorax en cuirasse sont typiques du syndrome de TURNER.

Le sexe chromatinien est masculin.

L'enfant étant encore très éloignée de la puberté, les dosages hormonaux sont normaux.

La laparotomie montre l'absence de gonade, et la biopsie du résidu gonadique ne décèle aucun tissu ovarien reconnaissable.

oOo

LES SUPER FEMALE

TRIPLO X

Il s'agit d'une anomalie rarissime dans l'espèce humaine.

On n'en connaît que 8 observations d'après JACOBS et collaborateurs, STEWART et J.H. FRAZER.

Signalons que cette anomalie existe chez la femelle drosophile sans manifestation d'intersexualité.

Dans l'espèce humaine, les cas de XXX se présentent comme des femmes dont l'aspect est plutôt androïde. Elles sont généralement oligophrènes.

Ces femmes ne sont pas stériles. Parmi les 8 observations rapportées on leur connaît 5 descendants qui sont tous normaux, bien que théoriquement il devrait y avoir :

50°/₀ de descendants XXX ou XXY,
et 50°/₀ du type normal XY.

Remarquons d'autre part que la tache chromatinienne de ces femmes est normale ou même double, ce qui confirmerait bien le lien unissant la chromatine de BARR et le nombre de gonosomes X.

oOo

FORMES PLUS RARES D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES PORTANT SUR LES GONOSOMES

En plus du syndrome de KLINEFELTER, du syndrome de TURNER, et des Triplo X il existe des formes d'anomalies du caryotype très rarement détectées.

Certains types théoriques n'ont jamais été rencontrés. Ainsi les 44 A ou les 44 A + Y.

FERGUSON et SMITH ont rapporté deux observations d'individus ayant le caryotype 44 A + XXXY donc 48 chromosomes.

Il s'agissait de sujets jeunes d'une vingtaine d'années du type masculin, grands oligophrènes avec une atrophie testiculaire.

On peut penser que le seul gonosome Y peut suffire à donner un habitus masculin. Il ne peut donner une fonction testiculaire normale étant alors inhibé par les trois gonosomes X.

oOo

Toutes ces anomalies chromosomiques sont intéressantes, et permettent de dire ceci :

1 - La présence de chromatine de BARR paraît liée à la quantité de chromosomes X.

- Un seul chromosome X ne donne pas de chromatine, ainsi en est-il dans le syndrome de TURNER.

- avec 2 gonosomes XX, la chromatine apparaît,

- lorsqu'il existe trois X la quantité de chromatine est plus grande telles les "super-femals".

2 - Le chromosome Y a indiscutablement une valeur masculinisante.

Les individus dépourvus du gonosome Y sont femmes ou intersexués sans testicule ou sans testicule fonctionnel.

Tels sont :

X syndrome de TURNER,
XX femme normale,
XXX "superfemal".

3 - Inversement les sujets possédant le gonosome Y ont un habitus mâle et un testicule :

XY = homme normal,
XXY = syndrome de KLINEFELTER,
XXXY = observation de FERGUSON.

Il semble que la valeur fonctionnelle du testicule dépend du facteur quantitatif $\frac{X}{Y}$.

Si le rapport est supérieur à 1 la fonction testicule tubulaire disparaît.

oOo

Nous dirons en terminant qu'il n'existe actuellement aucun traitement dans :

le syndrome de TURNER,

le syndrome de KLINEFELTER,

les triplo X.

On peut dans les syndromes de TURNER ou de KLINEFELTER prescrire une thérapeutique hormonale, sans valeur fonctionnelle et n'améliorant aucunement l'espoir de procréation.

oOo

CONCLUSION

Les anomalies numériques par excès ou par défaut des chromosomes sexuels, appelés encore gonosomes ou hétérochromes X et Y, s'expliquent théoriquement par une non disjonction chromosomique lors de la méiose chez l'un des parents. Ainsi sont créés des gamètes anormaux d'un des trois types suivants :

22 A
22 A + XX
22 A + XY

Ces gamètes anormaux s'unissant à un gamète normal soit 22 A + X, soit 22 A + Y donnent naissance à un sujet dont le caryotype est anormal.

Trois caryotypes sont connus.

Il s'agit du caryotype à 47 chromosomes :

44 A + XXY du syndrome de KLINEFELTER,

- du caryotype à 45 chromosomes

44 A + X du syndrome de TURNER,

- du caryotype

44 A + XXX

appelé Triplo X ou "superfemal".

Un quatrième caryotype est plus rare, il s'agit d'un caryotype à 48 chromosomes rapporté par FERGUSON :

44 A + XXXY.

Ces anomalies génétiques se traduisent par des symptômes cliniques actuellement bien précisés en particulier ceux de la maladie de KLINEFELTER et le syndrome de TURNER.

Les progrès de la génétique permettent maintenant avec certitude d'individualiser ces syndromes d'une part en étudiant le sexe chromatinien d'enfants porteurs d'anomalies de la différenciation sexuelle et d'autre part en précisant le caryotype.

Le syndrome de KLINEFELTER réalise une forme particulière d'hypogonadisme masculin chez des sujets qui 9 fois sur 10 ont un sexe chromatinien féminin.

Le syndrome de TURNER s'observe chez des filles porteuses de malformations congénitales diverses et qui sont stériles.

Les triplo X sont très rares. Ce sont des femmes à tendance androïde, oligophrènes et non stériles.

Quant au type de FERGUSON ce sont des hommes, grands oligophrènes ayant une atrophie testiculaire.

Aucun de ces syndromes n'est actuellement curable.

oOo

Vu, le Président de Thèse

Professeur LAMY

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

BRETON A.

Les états intersexués chez le nourrisson. Sem. des Hôp. Paris 1959, 35, 1069.

BUNGE R.G., BRADBURRY J.T.

A 10 year old boy with a positive sex chromatin test. J. Urol. 1957, 78, 775.

CORNWELD J.G., HERRMANN W.

Intersexuality in mentally deficients patients. Acta Endocr. 1958, 27, 369.

DECOURT J., LOUCHART J., CLOAREC M.

Essai de stimulation des gonades par la gonadotrophine chorionique dans 6 cas de syndrome de KLINEFELTER. Ann. Endocr. 1958, 19, 134.

DREYFUS G., ZARA M., SEBAOUN J., BELAISH J.

A propos d'un cas de maladie de KLINEFELTER à sexe chromatinien féminin. Essai d'interprétation nosologique des syndromes klinefeltériens. Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 1304.

FERGUSON-SMITH M.A.

The prepubertal testicular lesion in chromatin-positive Klinefelter's syndrome (primary micro-orchidien) as seen in mentally handicapped children. Lancet, 1959, 1 (N° 7066), 219.

GRIBOFF S.I., LAWRENCE R.

The chromosomal etiology of congenital gonadal defects. Amer. J. Med. 1961, 30, 554.

KLINEFELTER H.F., REIFENSTEIN E.C., ALBRIGHT F.

Syndrome caracterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A -Leydigism and increased excretion of follicule stimulating hormone. J. Clin. Endocr. 1942, 2, 615.

KLOTZ H.P., GORINS et SORS C.

Syndrome de TURNER et sexe génétique. Ann. Endocr. 1956, 17, 147.

KLOTZ H.P. et SORS C.

A propos du syndrome de KLINEFELTER et de son diagnostic prépubertaire. Ann. End. 1958, 128.

LAUNAY Cl., BACH Ch., JOLLY G., Mme LACROIX A. et THIRIEZ H.

Un cas de syndrome de TURNER. Apport de la détermination du sexe chromatinien au diagnostic précoce. Soc. Franç. de Pédiatrie, Réunion de Paris, 3 Juillet 1962.

LELONG M., PETIT P., CANLORBE P., Mme SEBAOUN-ZUCMAN M., CENDRON J., BORNICHE P., SCHOLLER R.

Les anomalies de la détermination sexuelle. A propos de 12 observations personnelles. Sem. Hôp. Paris (Ann. Ped.) 1959, 106, 581.

LELONG M., JOSEPH R., LE TAN WINH, BORNICHE P. et LAUMONNIER R.

Un cas de syndrome de KLINEFELTER avec signes hormonaux d'hyperfonctionnement cortico-surrénal. Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1950, 25-26, 1382.

MOORE K.L.

Sex reversal in newborn babies. Lancet 1959, 1, 7066, 217.

MOORE K. et BARR M.L.

Frottis de la muqueuse buccale pour la détermination du sexe chromatinien. Lancet, 1955, 2, 57.

MOSIER H.D., SCOTT L.W., COTTER L.H.

The frequency of the positive sex-chromatin pattern in males with mental deficiency, Pediatrics, 1960, 25, 291.

MOZZICONACCI P., NEZELOF C., ATTAL C., GIRARD F. et GAUTIER M.

Syndrome de KLINEFELTER du nourrisson. Sem. des Hôp. Paris, Ann. Ped. Juin 1962, 42-43, 363.

PARIENTE J. (Mme)

Contribution à l'étude génétique du syndrome de KLINEFELTER. Thèse Paris 1960.

PRADER A.

Etats intersexués d'apparence génitale normale. Ann. Nestlé, 1958, 28, 3.

SEBAOUN-ZUCMAN M.

Les états intersexués d'origine gonadique. Thèse Paris 1958.

SERINGE Ph., BACH Ch.

Maladie de KLINEFELTER. Sem. des Hôp. Paris, 1961, 37, 2898.

STEWART J.S.S.

Medularry gonadal dysgenesis (chromatin-positive KLINEFELTER'S syndrome). Lancet 1959, 1, 7084, 1176.

TANNER J.M., PRADER A., HABICH H., FERGUSON-SMITH M.A.

Genes on the Y chromosome influencing rate of maturation in man. Skeletal studies in children with KLINEFELTER'S (XXY) and TURNER (XO) syndromes. Lancet, 1959, 2, 7095, 141.

THIRIEZ H.

La notion du sexe chromatinien. Rapport avec le sexe génétique. Thèse Paris, 1957.

VALENSI.

Les anomalies de la différenciation sexuelle. Tunisie Médicale, 1962.

WITSCHI E., NELSON W.O., SEGAL S.J.

Genetic developmental and hormonal aspects of gonadal dysgenesis and sex inversion in man. J. Clin. Endocr. 1957, 17, 737.

WILKINS L., GRUMBACH M.M., et VANWYCK J.J.

Le sexe chromatinien dans l'agénésie ovarienne. J. Clin. End. and Metab. 1954, 11, 1270.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9[illegible]